# Prostigmin®

## VALEANT PHARMACEUTICALS SWITZERLAND

Cholinergique, antimyasthénique

**Composition**

*Neostigmini metilsulfas* 0,5 mg.

*Excipients:* Natrii chloridum, aqua q.s. ad solutionem pro 1 ml.

**Propriétés/Effets**

La néostigmine est un inhibiteur compétitif réversible de l’acétylcholinestérase. Il en résulte un effet parasympathomimétique indirect. L’effet de l’acétylcholine en est prolongé et renforcé.

La Prostigmin a aussi un effet cholinergique direct sur les muscles squelettique, et éventuellement sur les cellules ganglionnaires et les neurones du système nerveux central.

Au niveau des appareils digestifs et génito-urinaires comme des autres organes à musculature lisse, la néostigmine augmente les contractions et le péristaltisme; elle peut donc être utilisée pour favoriser l’évacuation intestinale et la miction.

Au niveau du système nerveux, la Prostigmin favorise la transmission des influx moteurs et sensoriels; dans la myasthénie grave, elle supprime la tendance excessive à la fatigue musculaire et rétablit pour plusieurs heures l’activité musculaire normale.

La néostigmine agit comme antagoniste uniquement à l’égard du curare et des substances qui lui sont apparentées, c’est-à-dire les myorelaxants de synthèse non dépolarisants. En revanche, en présence de substances dépolarisantes, il y a synergie. L’action des myorelaxants à point d’attaque ganglionnaire n’est pas sensiblement modifiée par la néostigmine.

**Pharmacocinétique**

*Distribution*

Après injection intraveineuse, la néostigmine est rapidement distribuée dans l’espace extra-cellulaire. Il faut deux à trois minutes pour que l’activité anticholinestérase des érythrocytes soit presque entièrement neutralisée. L’effet pharmacologique maximal de la néostigmine intervient en général 7 à 15 minutes après l’administration intraveineuse. La demi-vie plasmatique après injection intraveineuse va de 47 à 60 minutes, en moyenne 53 minutes. L’activité enzymatique remonte après 40 minutes à environ 28%, après 60 minutes à 55% des valeurs de contrôle. Le volume apparent de distribution est de 0,5–1 l/kg.

Dans le cadre d’une étude portant sur cinq patients atteints de myasthénie grave, on a observé des valeurs plasmatiques de pointe 30 minutes après injection intramusculaire; la demi-vie allait de 51 à 90 minutes.

L’effet clinique de la néostigmine après injection intramusculaire commence habituellement en l’espace de 20 à 30 minutes et dure 2,5 à 4 heures.

La fixation de la néostigmine aux protéines (sérum albumine humaine) est de 15 à 25%.

*Métabolisme*

La néostigmine est métabolisée par la cholinéstérase essentiellement en 3-hydroxyphényl-triméthylamine ainsi que par les enzymes microsomales du foie en liaisons non identifiées.

*Elimination*

La demi-vie d’élimination de la néostigmine présente de fortes variations; sa valeur moyenne est d’une heure environ. La clairance totale est de 8–14 ml/kg·min.

La néostigmine est éliminée par voie rénale et par voie extra-rénale. 60–80% du principe actif sont éliminés dans l’urine en l’espace de 24 heures, sous la forme soit de néostigmine inchangée (env. 50%), soit de ses métabolites (env. 30%).

**Indications/Possibilités d’emploi**

Constipation atonique, météorisme (avant radiographie, par exemple); atonie intestinale et rétention urinaire postopératoires. Myasthénie grave pseudo-paralytique.

Décurarisation (neutralisation de l’effet du curare et des myorelaxants non dépolarisants du type du curare).

**Posologie/Mode d’emploi**

*Posologie usuelle*

*Constipation atonique, météorisme (avant radiographie, par exemple):* Adultes: ½–1 ampoule de 1 ml (0,25–0,5 mg) s.c. ou i.m. Enfants: ¼–½ ampoule de 1 ml (0,125–0,25 mg) s.c. ou i.m., éventuellement suivie d’un lavement glycériné (50 ml; 10%) ou salé (20 ml; 10%) une demi-heure après l’injection.

*Atonie intestinale et rétention urinaire postopératoires:* Prophylaxie: ½ ampoule de 1 ml (0,25 mg) s.c. ou i.m. aussitôt après l’opération; renouveler si nécessaire toutes les 4 à 6 heures pendant 2 à 3 jours. Traitement: adultes: 1 ampoule de 1 ml (0,5 mg) s.c. ou i.m. (éventuellement en injection i.v. très lente) à répéter toutes les quatre à cinq heures si nécessaire; enfants: ¼–½ ampoule de 1 ml (0,125–0,25mg) s.c. ou i.m.

*Myasthénie grave pseudo-paralytique:* les doses administrées par voie parentérale seront déterminées en fonction de la gravité des signes. Administrer éventuellement aussi du Mestinon® (principe actif: pyridostigmine) par voie orale.

*Décurisation:* pour neutraliser l’effet du curare et des myorelaxants non-dépolarisants du type du curare: 1–5 mg i.m. et/ou lentement par voie i.v., avec éventuellement au préalable 0,4–1,2 mg de sulfate d’atropine afin d’atténuer les effets indésirables cholinergiques tels que bradycardie et hypersécrétion.

L’atropine et la néostigmine ne doivent pas être administrées à l’aide de la même seringue (voir «Incompatibilités»).

Les quantités de Prostigmin indiquées ci-dessus ne doivent pas être dépassées, même en cas de surdosage en curare.

*Instructions spéciales pour la posologie*

En cas d’insuffisance rénale, il peut être indiqué d’allonger l’intervalle posologique ou de passer à des doses plus faibles.

***Limitations d'emploi***

*Contre-indications*

La Prostigmin est contre-indiqué en cas d'obstruction mécanique des voies intestinales ou urinaires, de péritonite ainsi qu'en cas d'hypersensibilité connue au produit.

La Prostigmin ne doit pas être administrée en association avec des myorelaxants dépolarisants tels que le suxaméthonium (≙ succinylcholine).

*Précautions*

La prudence est particulièrement recommandée chez les patients souffrant d'épilepsie, d'occlusion coronaire récente, d'arythmie, de bradycardie, d'asthme bronchique, d'hyperthyreoïde, de diabète, de vagotonie, d'ulcère gastrique, ni à la suite d'opérations du tractus gastro-intestinal. Il est important de distinguer une crise myasthénique d'une crise cholinergique, la dernière étant due à un surdosage en néostigmine. Les deux crises entraînent une extrême faiblesse musculaire, mais nécessitent cependant des traitements différents (voir «Surdosage»).

*Grossesse/Allaitement*

Grossesse: catégorie C.

Des études chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque pour le foetus. Après administration par voie i.v., les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent déclencher des contractions de l'uterus et de douleurs prématurées.

Le passage du principe actif de la Prostigmin dans le lait maternel ne peut être exclu. Aussi est-il recommandé, pour des raisons de sécurité, d'arrêter l'allaitement si le traitement s'avère absolument nécessaire.

***Effets indésirables***

La Prostigmin peut avoir des effets indésirables sur le fonctionnement du système nerveux végétatif. Des effets secondaires de type muscarinique peuvent se manifester sous forme de nausées, vomissements, diarrhée, crampes d'estomac, augmentation du péristaltisme et de la sécrétion bronchique, hypersalivation et hypersécrétion lacrymale, bradycardie et myosis. Les effets secondaires de type nicotinique consistent principalement en spasmes, soubresauts et faiblesse musculaires.

L'effet cholinergique peut être particulièrement gênant si la Prostigmin est utilisée pour neutraliser l'effet de myorelaxants non dépolarisants; aussi une injection mixte avec du sulfate d'atropine est-elle recommandée dans de tels cas (voir sous «Posologie» et sous «Surdosage»).

Par ailleurs, on a observé les effets indésirables suivants lors de l'administration de néostigmine:

Allergie: réaction allergique et anaphylaxie.

Neurologie: vertiges, convulsions, pertes de conscience, somnolence, maux de tête, dysarthrie et troubles de la vision.

Système cardio-vasculaire: arythmies (y compris bradycardie, tachycardie, bloc AV et rythme nodal) et modifications non spécifiques de l'ECG, ainsi qu'ârret cardiaque, syncope et hypotension. Ceci a surtout été observé pour une administration parentérale de néostigmine.

Appareil respiratoire: augmentation des sécrétions orales, pharyngées et bronchiques, dyspnées, dépression et arrêt respiratoire, spasmes bronchiques.

Dermatologie: érythème, urticaire et rash.

Appareil gastro-intestinal: nausées, vomissements, flatulences et accroissement du péristaltisme.

Appareil génito-urinaire: miction accrue.

Squelette et musculature: crampes musculaires et arthralgies.

Divers: diaphorèse, rouguer de la face, faiblesse.

***Interactions***

La néostigmine antagonise l'effet des myorelaxants non dépolarisants du type du curare.

L'atropine contrecarre les effets cholinergiques de la néostigmine, en particulier la bradycardie et l'hypersécrétion.

La néostigmine ne s'oppose pas à l'effet de blocage de phase I des relaxants musculaires dépolarisants tels le suxaméthonium (≙ succinylcholine) ou le décaméthonium, mais les prolonge. Certains antibiotiques, en particulier la néomycine, la streptomycine et la kanamycine, ont un effet non dépolarisant qui peut renforcer le bloc neuromusculaire. Ces antibiotiques doivent être utilisés avec la plus extrême prudence pour des patients myasthéniques. Dans ce cas, la dose de néostigmine doit être soigneusement définie.

Les anesthésiques locaux et certains anesthésiques systèmiques, les principes actifs antiarythmiques et d'autres médicaments qui sont préjudiciables à la transmission neuromusculaire doivent être utilisés avec prudence, surtout pour des patients souffrant de myasthénie grave: la dose de néostigmine doit être adaptée en conséquence.

***Surdosage***

En cas de surdosage de néostigmine ou d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, des crises cholinergiques peuvent survenir, qui se manifestent entre autres sous la forme de bradycardie, et, paradoxalement, de tachycardie et de faiblesse musculaire prononcée. Si la musculature de l'appareil respiratoire est touchée, cela peut même provoquer le décès du patient. Par contre, une faiblesse musculaire accrue peut aussi survenir chez des patients souffrant de myasthénie.

La différenciation de ces deux états, crise myasthénique et cholinergique, est très importante. On peut les distinguer par l'administration de chlorure d'édrophonium. Le traitement des deux catégories se différencie radicalement. Alors que pour les patients atteints de myasthénie, une thérapie à l'aide des inhibiteurs de la cholinestérase est indiquée, une crise cholinergique impose un arrêt strict de tous les médicaments de ce type et une administration lente de 1 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse. Selon la fréquence du pouls, cette dose sera renouvelée si nécessaire à intervalles de deux à quatre heures.

L'atropine peut aussi être utilisée afin de contenir des effets secondaires gastro-intestinaux ou d'autres réactions de type muscarinien. L'administration d'atropine peut cependant masquer les symptômes d'un surdosage et déclencher une crise cholinergique brusque.

***Remarques particulières***

*Incompatibilité*

La néostigmine et l’atropine ne doivent pas être administrées à l’aide de la même seringue.

*Conservation*

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu’à la date indiquée sur le récipient par «EXP».

*Remarques particulières concernant la conservation*

Cette préparation doit être conservé dans l’emballage d’orignie à température ambiante (15 °C–25 °C).

Médicament: tenir hors de portée des enfants.

***Distributeur***

Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, 4127 Birsfelden.

***Numéros OICM***

16397.

***Mise à jour de l’information***

Octobre 2001.

RL88

---